

专利合作条约

PCT

国际初步审查报告
(PCT 条约 36 和细则 70)

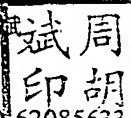
30 SEP 2004

申请人或代理人的档案号 03004CP	关于后续行为 参见“传送国际初步审查报告的通知”(PCT/IPEA/416 表)	
国际申请号 PCT/CN03/00213	国际申请日(日/月/年) 25.3 月 2003 (25.03.03)	优先权日(日/月/年) 02.4 月 2002(02.04.02)
国际专利分类(IPC)或者国家分类和 IPC 两种分类 IPC 7 C07D277/22 277/38 263/30 263/48 207/30 207/34 401/12 403/12 405/12 407/12 417/12 A61K31/40 31/41		
申请人 中国科学院上海药物研究所 等		

1. 本国际初步审查单位已作出国际初步审查报告并依照条约第 36 条将其传送给申请人。
2. 本报告共计 4 页, 包括扉页。
☒ 本报告还有附件, 即修改后的并且作为本报告基础的说明书修改页、权利要求书修改页和/或附图修改页, 和/或对本国际初步审查单位所作出的更正页(见 PCT 细则 70.16 和行政规程 607)。
 这些附件共计 2 页

3. 本报告包括关于下列各项的内容:

- I ☒ 报告的基础
- II ☐ 优先权
- III ☒ 不作出关于新颖性、创造性和工业实用性的意见
- IV ☐ 缺乏发明的单一性
- V ☒ 按条约 35(2)关于新颖性、创造性或工业实用性的推断性意见; 支持这种意见的引证和解释
- VI ☐ 引用的某些文件
- VII ☐ 国际申请中的某些缺陷
- VIII ☐ 对国际申请的某些意见

提交要求书的日期 03.11 月 2003(03.11.03)	完成本报告的日期 30.6 月 2004(30.06.04)
国际初步审查单位名称和地址 IPEA/CN 中国北京市海淀区西土城路 6 号(100088) 传真号: 86-10-62019451	授权官员: 周胡斌  电话号码: (010) 62085633

I. 报告的基础

1. 关于国际申请中各个部分：*

☐ 原始提交的国际申请。

☒ 说明书, 第 1,2,5-13 页, 原始提交的,
第 3/1,3/2,4/1,4/2 页, 要求书提交的,
第 _____ 页, _____ 的信件提交的。

☒ 权利要求, 第 _____ 页, 始提交的,
第 _____ 页, 条约第 19 条修改的(附有说明),
第 1-11 项, 要求书提交的。
第 _____ 项, _____ 的信件提交的。

☐ 附图, 第 _____ 页, 原始提交的。
第 _____ 页, 随要求书提交的,
第 _____ 页, _____ 的信件提交的。

☐ 说明书中的序列列表部分
第 _____ 页, 原始要求提交的,
第 _____ 页, 随要求书提交的,
第 _____ 页, _____ 的信件提交的。

2. 关于所使用的语言, 除本项下另有说明外, 本国际初步审查单位所获得的或者已向本国际初步审查单位提交的上述所有部分, 所使用的语言均为提交本国际申请时所使用的语言。

本国际初步审查单位所获得的或向本国际初步审查单位提交的这些部分所使用的语言是 _____, 这种语言是

- ☐ 为了国际检索而提交的译本所使用的语言(细则 23.1 (b))。
- ☐ 本国际申请公布时所使用的语言(细则 48.3 (b))。
- ☐ 为了国际初步审查而提交的译本所使用的语言(细则 55.2 和/或 55.3)。

3. 关于本国际申请中所公开的任何核甞酸和/或氨基酸的序列, 本国际初步审查是根据下面的序列列表进行的:

- ☐ 国际申请中所包含的书写形式的序列列表。
- ☐ 与国际申请同时提交的计算机可读形式的序列列表。
- ☐ 后来以书写形式向本国际初步审查单位提交的序列列表。
- ☒ 后来以计算机可读的形式向本国际初步审查单位提交的序列列表。
- ☒ 已提交了关于后来提交的书写形式的序列列表没有超出原始提交的国际申请所公开的范围的说明。
- ☒ 已提交了关于以计算机可读的形式记载的信息是与书写形式的序列列表相同的说明。

4. 修改删除了以下内容:

- ☐ 说明书, 第 _____ 页
- ☐ 权利要求, 第 _____ 项
- ☐ 附图, 第 _____ 页, 图 _____

5. ☐ 由于(某些)修改被认为超出了原始公开的范围, 如补充栏所示, 因此本报告是按照如同没有修改的情况作出的(细则 70.2(c)). **

* 按照条约第 14 条答复通知时向受理局提交的替换页, 在本报告中被称为“原始提交的”, 这些替换页不作为本报告的附件, 因为它们没有包含修改(细则 70.16 和 70.17)。

** 任何包含这种修改的替换页, 都必须第 1 项中指明, 并作为本报告的附件。

国际初步审查报告

国际申请号

PCT/CN03/00213

III. 对于新颖性、创造性和工业实用性不作出审查意见

1. 对于:

☐ 整个国际申请:

☒ 权利要求(编号)1-11(X=O, N)

没有审查要求保护的发明看来是否具有新颖性, 创造性(非显而易见性), 或者工业实用性的问题, 因为:

☐ 该国际申请, 或所述权利要求(编号)_____

涉及下列无须进行国际初步审查的主题(详述):

☐ 说明书、权利要求或者附图(下面特别指明的部分)或者上述编号
的权利要求不清楚, 以致不能形成任何有意义的审查意见(详述):

☐ 权利要求书或所述的编号为 _____ 的权利要求没有得到说明书充分的支持,
以致不能形成任何有意义的审查意见。

☒ 对上述编号为 1-11(X=O, N) 的权利要求没有作出任何国际检索报告。

2. 无法进行有意义的国际初步审查, 因为核甡酸或氨基酸序列表不符合《行政规程》附录 C 中所规定的标准:

☐ 没有提交书写形式的序列表或书写形式的序列表不符合标准。

☐ 没有提交计算机可读形式的序列表或所提交的计算机可读形式的序列表不符合标准。

国际初步审查报告

国际申请号

PCT/CN03/00213

V. 按条约 35 条(2)关于新颖性、创造性或工业实用性的推断性意见：支持这种意见的引证和解释

1. 意见

新颖性(N)	权利要求 1-11	是
	权利要求	否
创造性(IS)	权利要求 1-11	是
	权利要求	否
工业实用性(IA)	权利要求 1-11	是
	权利要求	否

1) 现有技术:

- (1) WO 99/57098 A;
- (2) CN 1033626 A;
- (3) CN 1035826 A;

2) 关于新颖性，创造性和工业实用性的意见

对比文件 1 公开的作为甲硫氨酰氨肽酶抑制剂 β -氨基酸衍生物，与本申请要求保护的化合物结构不相接近；对比文件 2, 3 公开的化合物均是作为杀菌剂的，因此，目前看来权利要求 1-9 满足条约关于新颖性、创造性和工业实用性的规定 (Article 33(2-4) PCT)。

国际申请号: PCT/CN03/00213

代理机构档案号: 03004CP

国际申请日: 25.3 月 2003 (25.03.03)

名称: 一类甲硫氨酰氨肽酶抑制剂

除美国以外的指定国的申请人: 中国科学院上海药物研究所

指定美国的申请人: 南发俊、叶其壮、李静雅、刘志英、罗群力、崔永梅

根据条约第 34 条对上述 PCT 专利申请的说明书及权利要求书进行如下修改:

- 1、重新撰写说明书第 3 页最后一段文字, 并将最后一行中两个结构式之间的顿号改为“或者”;
- 2、重新撰写说明书第 4 页第 1 至 4 段文字;
- 3、说明书第 3 页被修改后的 3/1、3/2 页所替换;
- 4、说明书第 4 页被修改后的 4/1、4/2 页所替换;
- 5、重新撰写权利要求 1 至 4;
- 6、将权利要求 6 至 10 中的“根据权利要求 4 所述的”改为“根据权利要求 5 所述的”;
- 7、将权利要求 11 中“或抗感染药物先导化合物”改为“或抗感染药物”;
- 8、权利要求 1 至 4、6 至 11 被修改后的同样编号的权利要求替换, 权利要求 5 不变, 第 14 页被修改后的 14/1、14/2 所替换; 第 15 页被修改后的第 15 页所替换。

随函附上根据条约第 34 条所做的说明书修改页一份, 共 4 页, 权利要求书修改页一份, 共 3 页。

此致

敬礼

上海邦祺专利代理有限公司



以上的实体瘤的治疗未能达到满意的效果。药学家和肿瘤学家越来越深刻地认识到：要提高肿瘤治疗的疗效，必须从肿瘤发生发展的机制着手，才能取得新的突破性进展。抗肿瘤药物正从传统的细胞毒性药物，向针对机制的多环节作用的新型抗肿瘤药物发展。肿瘤的血管系统是一个崭新的、有希望的抗肿瘤治疗靶点，因为肿瘤的生长和转移依赖于新生血管生成（angiogenesis），肿瘤既可通过肿瘤血管从宿主获取营养和氧气，又可通过肿瘤血管源源不断地向宿主输送转移细胞，并在机体的其它部位继续生长和诱导血管生成，导致肿瘤转移。通过抑制肿瘤血管生成来抑制肿瘤血管生成是当今抗肿瘤药物研究最活跃的领域之一。烟曲霉素及其类似物所具有的抗肿瘤作用，正是通过作用于肿瘤的血管系统而实现，通过特异性的抑制血管内皮细胞生长进而抑制肿瘤生长。这说明，甲硫氨酰氨肽酶特别是 hMetAPII 可作为一种新型的抗新生血管生成药物的作用靶点，对它有效而特异性的抑制剂可作为新型的抗肿瘤药物。

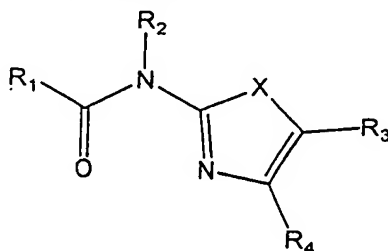
在原核生物中仅有 MetAP_I, MetAP_S 基因的敲除实验表明，大肠杆菌、伤寒沙门氏菌以及酵母都不能再继续生长，这说明 MetAP_I 在原核生物的生长过程中非常重要的作用，因而能选择性抑制 MetAP_I 的化合物有可能作为一类新型的抗细菌感染药物。

发明内容

发明目的：本发明设计与合成新型的小分子有机化合物作为 MetAPs 抑制剂，并对其结构与活性关系进行深入的研究，在阐明 MetAPs 在病理条件下的作用机制的同时找到抗癌、抗感染药物的先导化合物。

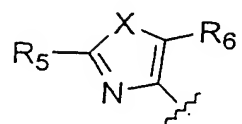
本发明的另一个目的是提供该类化合物的合成方法。

本发明所述一类甲硫氨酰氨肽酶抑制剂具有如下结构：

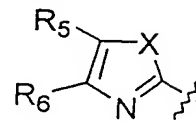


其中 R₁ 为下列任意一种取代基：C₁-C₄ 的烷基；含有包括卤素原子、C₁-C₆ 的烷氧基或羟基在内的任意一个、两个或者三个取代的 C₁-C₄ 的烷基；C₃-C₆ 的环烷基；含有包括卤素原子、C₁-C₆ 的烷氧基或羟基在内的任意一个、两个或者三个取代的 C₃-C₆ 的环烷基；芳基；2-、3-、或 4-位吡啶基；含有包括 C₁-C₄ 的烷基、硝基、羧基、醛基、烷氧基、胺基、酰胺基、巯基在内的任意一个、两个或者三个取代的芳基；含有包括 C₁-C₄ 的烷基、硝基、羧基、醛基、烷氧基、胺基、酰胺基、巯基在内的任意一个、两个或者三个取代的

2-、3-、或 4-位吡啶基；或者具有如下结构的杂环基



或者



R_5 、 R_6 各自独立地为下列任意一种取代基：H； C_1 - C_4 的烷基；含有包括卤素原子、 C_1 - C_6 的烷氧基或羟基在内的任意一个、两个或者三个取代的 C_1 - C_6 的烷基； C_3 - C_6 的环烷基；含有包括卤素原子、 C_1 - C_6 的烷氧基或羟基在内的任意一个、两个或者三个取代的 C_3 - C_6 的环烷基；芳基；2-、3-、或 4-位吡啶基；含有包括 C_1 - C_4 的烷基、硝基、羧基、醛基、烷氧基、胺基、酰胺基、巯基在内的任意一个、两个或者三个取代的芳基；含有包括 C_1 - C_4 的烷基、硝基、羧基、醛基、烷氧基、胺基、酰胺基、巯基在内的任意一个、两个或者三个取代的 2-、3-、或 4-位吡啶基；X 为 O、S 或者 NH。

R_2 为下列任意一种取代基：H； C_1 - C_4 的烷基；含有包括卤素原子、 C_1 - C_6 的烷氧基或羟基在内的任意一个、两个或者三个取代的 C_1 - C_4 的烷基； C_3 - C_6 的环烷基；含有包括卤素原子、 C_1 - C_6 的烷氧基或羟基在内的任意一个、两个或者三个取代的 C_3 - C_6 的环烷基；芳基；含有包括 C_1 - C_4 的烷基、硝基、羧基、醛基、烷氧基、胺基、酰胺基、巯基在内的任意一个、两个或者三个取代的芳基。

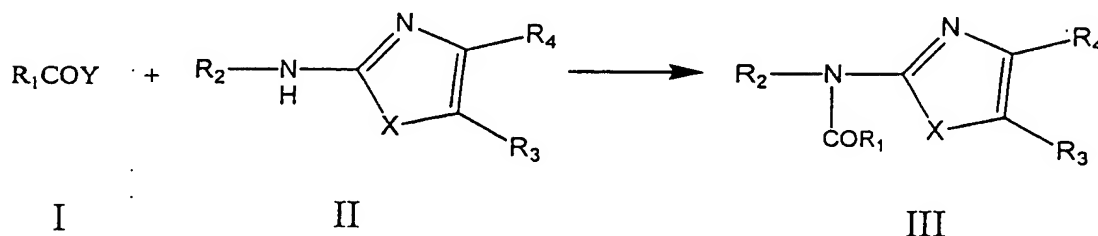
R_3 为下列任意一种取代基：H；卤素原子； C_1 - C_4 的烷基；含有包括卤素原子、 C_1 - C_6 的烷氧基或羟基在内的任意一个、两个或者三个取代的 C_1 - C_4 的烷基；芳基；含有包括 C_1 - C_4 的烷基、硝基、羧基、醛基、烷氧基、胺基、酰胺基、巯基在内的任意一个、两个或者三个取代的芳基。

R_4 为下列任意一种取代基：H； C_1 - C_4 的烷基；含有包括卤素原子、 C_1 - C_6 的烷氧基或羟基在内的任意一个、两个或者三个取代的 C_1 - C_4 的烷基；芳基含有包括 C_1 - C_4 的烷基、卤素原子、硝基、羧基、醛基、烷氧基、胺基、酰胺基、碳酰胺基、巯基、甲巯基、乙巯基在内的任意一个、两个或者三个取代的芳基。

X 为 O、S、N 杂原子。

本发明通过下列步骤实施：

根据化学反应式



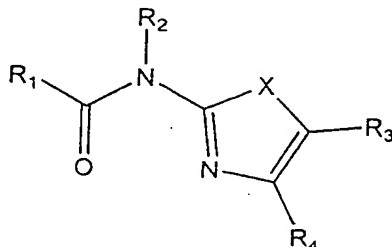
化合物 I 与 II 缩合得化合物 III，其中 Y 为 OH、Cl 或其它活性基团，化合物 I 与 II 在如下溶剂中进行缩合反应， CH_2Cl_2 、DMF、 $\text{CH}_2\text{ClCH}_2\text{Cl}$ 、甲苯、苯、水、二氧六环或在需要时使用混合溶剂，例如： $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{DMF}$ (1:1 V/V)，所使用的缩合剂根据化合物性质可为 DCC、ECD、DIC、HBTU 等，根据反应需要时加入少量活化剂，例如 HOBT、五

氟苯酚、分子筛等，有时反应还需加入碱作催化剂，如三乙胺、二乙丙基乙基胺、吡啶、DMAP、通常反应温度从-20°C—室温，但在某些情况下，则需加热，一般从 50°-130°C，反应时间同样视反应物的活化基团而定，例如 Y 为 Cl 时可在几分钟内完成反应，一些反应则需时间长一些，通常用 TLC 来测定反应完成程度，反应完毕后一般用醋酸乙酯或二氯甲烷、氯仿等溶剂提取，依次用 5%HCl、水、饱和食盐水洗，经干燥后，低温减压除去溶剂，浓缩物经柱层析得最终产物 III，产率视反应物 I 和 II 的性质而变化，从 20%—95%，得到的产物用 NMR 等方法来证明。

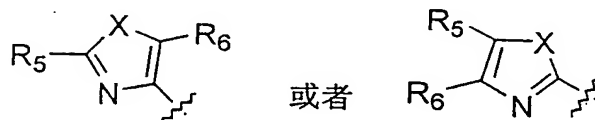
化合物 II 可根据 J.Org.Chem. 63,196-200(1998)的方法合成。

权利要求书

1. 一类结构式如下的甲硫氨酰氨肽酶抑制剂



其中 R_1 为下列任意一种取代基: C_1-C_4 的烷基; 含有包括卤素原子、 C_1-C_6 的烷氧基或羟基在内的任意一个、两个或者三个取代的 C_1-C_4 的烷基; C_3-C_6 的环烷基; 含有包括卤素原子、 C_1-C_6 的烷氧基或羟基在内的任意一个、两个或者三个取代的 C_3-C_6 的环烷基; 芳基; 2-、3-、或 4-位吡啶基; 含有包括 C_1-C_4 的烷基、硝基、羧基、醛基、烷氧基、胺基、酰胺基、巯基在内的任意一个、两个或者三个取代的芳基; 含有包括 C_1-C_4 的烷基、硝基、羧基、醛基、烷氧基、胺基、酰胺基、巯基在内的任意一个、两个或者三个取代的 2-、3-、或 4-位吡啶基; 或者具有如下结构的杂环基



R_5 、 R_6 各自独立地为下列任意一种取代基: H; C_1-C_4 的烷基; 含有包括卤素原子、 C_1-C_6 的烷氧基或羟基在内的任意一个、两个或者三个取代的 C_1-C_6 的烷基; C_3-C_6 的环烷基; 含有包括卤素原子、 C_1-C_6 的烷氧基或羟基在内的任意一个、两个或者三个取代的 C_3-C_6 的环烷基; 芳基; 2-、3-、或 4-位吡啶基; 含有包括 C_1-C_4 的烷基、硝基、羧基、醛基、烷氧基、胺基、酰胺基、巯基在内的任意一个、两个或者三个取代的芳基; 含有包括 C_1-C_4 的烷基、硝基、羧基、醛基、烷氧基、胺基、酰胺基、巯基在内的任意一个、两个或者三个取代的 2-、3-、或 4-位吡啶基; X 为 O、S 或者 NH。

R_2 为下列任意一种取代基: H; C_1-C_4 的烷基; 含有包括卤素原子、 C_1-C_6 的烷氧基或羟基在内的任意一个、两个或者三个取代的 C_1-C_4 的烷基; C_3-C_6 的环烷基; 含有包括卤素原子、 C_1-C_6 的烷氧基或羟基在内的任意一个、两个或者三个取代的 C_3-C_6 的环烷基; 芳基; 含有包括 C_1-C_4 的烷基、硝基、羧基、醛基、烷氧基、胺基、酰胺基、巯基在内的任意一个、两个或者三个取代的芳基。

R_3 为下列任意一种取代基: H; 卤素原子; C_1-C_4 的烷基; 含有包括卤素原子、 C_1-C_6 的烷氧基或羟基在内的任意一个、两个或者三个取代的 C_1-C_4 的烷基; 芳基; 含有包括 C_1-C_4 的烷基、硝基、羧基、醛基、烷氧基、胺基、酰胺基、巯基在内的任意一个、两个或者三个取代的芳基。

R_4 为下列任意一种取代基: H; C_1-C_4 的烷基; 含有包括卤素原子、 C_1-C_6 的烷氧基或羟基在内的任意一个、两个或者三个取代的 C_1-C_4 的烷基; 芳基含有包括 C_1-C_4 的烷基、卤素原子、硝基、羧基、醛基、烷氧基、胺基、酰胺基、碳酰胺基、巯基、甲硫基、乙硫基在内的任意一个、两个或者三个取代的芳基。

X 为 O、S、N 杂原子。

2. 根据权利要求 1 所述的甲硫氨酰氨肽酶抑制剂，其特征在于：

当 R_1 为 2-、3-、或 4-位吡啶基，或者为含有包括 C_1-C_4 的烷基、卤素原子、硝基、羧基、醛基、烷氧基、酯基、胺基、酰胺基在内的任意一个、两个或者三个取代的 2-、3-、或 4-位吡啶基时，

R_2 为 H； C_1-C_6 的烷基；含有包括卤素原子、 C_1-C_6 的烷氧基或羟基在内的任意一个、两个或者三个取代的 C_1-C_6 的烷基； C_2-C_6 的烯基； C_2-C_6 的炔基； C_3-C_6 的环烷基；含有包括卤素原子、 C_1-C_6 的烷氧基或羟基在内的任意一个、两个或者三个取代的 C_3-C_6 的环烷基；芳基；苄基；含有包括 C_1-C_4 的烷基、硝基、羧基、醛基、烷氧基、胺基、酰胺基、碳酰胺基、巯基在内的任意一个、两个或者三个取代的芳基。

R_3 为 H、Br、 C_1-C_4 的烷基；

R_4 为 H、 C_1-C_4 的烷基、芳基或者含有包括 C_1-C_4 的烷基、硝基、羧基、醛基、烷氧基、胺基、酰胺基、巯基在内的任意一个、两个或者三个取代的芳基取代芳基。

3. 根据权利要求 1 所述的甲硫氨酰氨肽酶抑制剂，其特征在于：

当 R_1 为芳基，或者为含有包括硝基、胺基、卤素原子、 C_1-C_4 的烷氧基、羟基、羧基、苄基在内的任意一个、两个或者三个取代的芳基时，

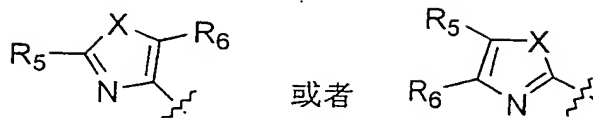
R_2 为 H、 C_1-C_4 的烷基；

R_3 为 H、卤素、 C_1-C_4 烷基；

R_4 为 H、 C_1-C_4 烷基、芳基或者含有包括 C_1-C_4 的烷基、卤素原子、硝基、羧基、醛基、烷氧基、胺基、酰胺基、巯基在内的任意一个、两个或者三个取代的芳基。

4. 根据权利要求 1 所述的甲硫氨酰氨肽酶抑制剂，其特征在于：

当 R_1 为如下结构的杂环基时



或者

X 为 O 、 S 或者 NH

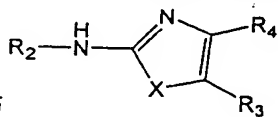
R_2 为 H 、 C_1-C_4 的烷基

R_3 为 H

R_4 为 H

R_5 、 R_6 分别为下列任意一种取代基： H ； C_1-C_4 的烷基；含有包括卤素原子、 C_1-C_6 的烷氧基或羟基在内的任意一个、两个或者三个取代的 C_1-C_4 的烷基； C_3-C_6 的环烷基；含有包括卤素原子、 C_1-C_6 的烷氧基或羟基在内的任意一个、两个或者三个取代的 C_3-C_6 的环烷基；芳基；2-、3-、或 4-位吡啶基；含有包括 C_1-C_4 的烷基、硝基、羧基、醛基、烷氧基、胺基、酰胺基、巯基在内的任意一个、两个或者三个取代的芳基；含有包括 C_1-C_4 的烷基、硝基、羧基、醛基、烷氧基、胺基、酰胺基、巯基在内的任意一个、两个或者三个取代的 2-、3-、或 4-位吡啶基。

5. 如权利要求 1 所述的甲硫氨酰氨肽酶抑制剂的制备方法，其特征在于由 Y 为羟基、卤素或其



他活性基团的 R_1COY 与

缩合。

6. 根据权利要求 5 所述的甲硫氨酰氨肽酶抑制剂的制备方法，其特征在于缩合剂为 DCC 、 EDC 、 DIC 、 $HBTU$ 。

7. 根据权利要求 5 所述的甲硫氨酰氨肽酶抑制剂的制备方法，其特征在于缩合反应溶剂为二氯甲烷、二甲基呋喃、二氯乙烷、甲苯、苯、水、二氧六环或上述溶剂的混合溶剂。

8. 根据权利要求 5 所述的甲硫氨酰氨肽酶抑制剂的制备方法，其特征在于反应温度为 $-20^{\circ}C$ 至室温或加热温度从 $50^{\circ}C$ 至 $130^{\circ}C$ 。

9. 根据权利要求 5 所述的甲硫氨酰氨肽酶抑制剂的制备方法，其特征在于缩合反应时加入活化剂 $HOBT$ 、五氟苯酚或分子筛。

10. 根据权利要求 5 所述的甲硫氨酰氨肽酶抑制剂的制备方法，其特征在于缩合反应时用三乙胺、二乙丙基乙基胺、吡啶、 $DMAP$ 碱作催化剂。

11. 如权利要求 1 所述的甲硫氨酰氨肽酶抑制剂作为抗肿瘤或抗感染药物。